

РАЗЛИЧИЯ В ЛЕВОКАМЕРНАТА ФУНКЦИЯ И КОРОНАРНИЯ КРЪВОТОК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФЕНОМЕН НА БАВЕН КОРОНАРЕН КРЪВОТОК И ДРУГИ ТИПОВЕ НА МИКРОВАСКУЛАРНА АНГИНА

С. Денчев², Н. Емилова¹, М. Господинова², С. Димитров³

¹Спешно отделение, Национална кардиологична болница – София

²Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР – София

³Отделение по инвазивна кардиология, Клиника по кардиология, МБАЛ „Уни Хоспитал“ – Панагюрище

IMPAIRMENT OF CORONARY FLOW AND LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH SLOW CORONARY FLOW PHENOMENON AND OTHER TYPES OF MICROVASCULAR ANGINA

S. Denchev², N. Emilova¹, M. Gospodinova², S. Dimitrov³

¹Emergency Department, National Heart Hospital – Sofia

²Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs, Clinic of Cardiology – Sofia

³Invasive Cardiology Department, Clinic of Cardiology, MHAT „Uni Hospital“ – Panagiyurishte

Резюме.

Целта на проучването е да се направи оценка на коронарния кръвоток и левокамерната функция при използване на антиисхемична терапия при група болни с необструктивна коронарна болест, хоспитализирани с диагноза нестабилна стенокардия. **Материал и методи:** Нарушенията на коронарния кръвоток са характеризирани при 71 пациенти с коронарни стенози < 50% и нестабилна ангина с ангиографските методи: коригиран брой на кадрите по ТИМИ и систолно спиране на коронарния кръвоток. Левокамерната функция е определена с ехокардиография: PW доплер на трансмитралния кръвоток и тъканен доплер. **Резултати:** Установихме значимо по-ниски скорости на движение на левокамерната стена в диастола (E'L и E's) и по-високо преднатоварване (E/E') при пациентите с левокамерна хипертрофия при хипертонична болест (SF_{L_{VH}}) спрямо останалите болни с микрovasкуларна ангина. При сравнение само между SF_{L_{VH}} и SCFP се наблюдава удължено време на децелерация на ранния трансмитрален кръвоток (ДТ), повишена скорост на късния трансмитрален кръвоток (А-вълна) и тенденция за по-изразено нарушение на коронарния кръвоток при левокамерна хипертрофия. Отношението E/A при пациентите на терапия с β-блокери и нитрати е значително по-високо спрямо терапията с β-блокери самостоятелно и в комбинация с калциев блокери. **Извод:** При болни с микрovasкуларна ангина и преобладаващо бавен коронарен кръвоток в покой, приемащи антиангинозни медикаменти, се наблюдава по-бавна камерна релаксация в случаите с левокамерна хипертрофия спрямо пациентите с SCFP и тези с нормален коронарен кръвоток.

Ключови думи:

микрovasкуларна ангина, сТФС, феномен на бавен коронарен кръвоток, левокамерна хипертрофия, нитрати, блокери на калциевите канали

Адрес

за кореспонденция: д-р Ния Емилова Семерджиева, МБАЛ „НКБ“ ЕАД, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, e-mail: niaemilova@yahoo.com

Abstract.

Purpose: We aimed at assessing the impairment in coronary flow and left ventricular function in patients without obstructive coronary disease on anti-ischemic treatment admitted with diagnosis unstable angina. **Material and methods:** The epicardial coronary flow was evaluated in 71 patients with unstable angina in the absence of coronary stenosis > 50% applying the methods of corrected TIMI frame count and systolic arrest of coronary flow at coronary angiography. The abnormalities in the left ventricular function were assessed by echocardiography using PW-Doppler of the diastolic mitral flow and tissue Doppler imaging. **Results:** The early diastolic velocity of interventricular septum (E' sept.) and left ventricular free wall (E' lat.) were reduced in the SFLVH group compared to SCFP and the patients with normal coronary flow. Significantly slowed DT of the early diastolic flow through mitral valve and increased A-wave velocity were found when only SFLVH and SCFP were analyzed. The epicardial coronary flow of the patients with SFLVH was as tendency more

severely impaired. The therapy with β -blocker combined with nitrate was associated with significantly high E/A ratios.

Conclusions: Slower left ventricular relaxation is typically observed in the patients with microvascular angina and left ventricular hypertrophy associated with hypertension on treatment in contrast to SCFP and patients with normal coronary flow.

Key words: microvascular angina, cTFC, slow coronary flow phenomenon, left ventricular hypertrophy, nitrates, calcium channel blockers

Address

for correspondence: Dr. Niya Emilova Semerdzhieva, National Heart Hospital, 65, Konyovitsa St., Bg-1309 Sofia, e-mail: niaemilova@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисфункцията на коронарната микроциркулация при пациенти с необструктивна коронарна болест (НКАБ, коронарни стенози < 50%) е терапевтичен проблем, поради рецидивираща и резистентна на терапия продължителна ангинозна симптоматика [1-3]. Инвазивното определяне на промяната на коронарния кръвоток в отговор на вазоактивни медикаменти е метод за диагностициране на състоянието [4]. Забавената прогресия на кръвотока при коронарна артериография е диагностичен критерий за коронарни микроциркулаторни нарушения [5] и се установява както при болни с рискови фактори за исхемична болест (артериалната хипертония), така и при специфични синдроми [2, 6]. Феноменът на бавен коронарен кръвоток (slow coronary flow phenomenon, SCFP) е състояние, което обединява група пациенти с микроваскуларна ангина, патологично повишен артериоларен тонус в покой и забавена прогресия на коронарен кръвоток при коронарографско изследване [2]. Резултати от проучвания при хемодинамично незначима коронарна болест потвърждават връзката между коронарната микросъдова дисфункция (КМСД) и различни по степен на клинична изява нарушения в миокардната функция [7].

Цел

Целта на проучването е да се направи оценка на коронарния кръвоток и левокамерната функция при използване на антиисхемична терапия при група болни с необструктивна коронарна болест, хоспитализирани с диагноза нестабилна стенокардия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В едноцентрово ретроспективно проучване са анализирани 71 пациенти с необструктивна коронарна болест, стенози < 50% (бавен коронарен кръвоток – 64%, $n = 46$) и диагноза нестабилна стенокардия, хоспитализирани и лекувани в УМБАЛ „Александровска“ пре периода 2006-2008 г. От тях 28% ($n = 20$) са с левокамерна хипертрофия (ЛКХ),

резултат от хипертонична болест и забавен коронарен кръвоток (SF_{LVH}), докато 36% ($n = 26$) са с феномен на бавен коронарен кръвоток (SCFP).

Пациентите са разделени на подгрупи в зависимост от използваните антиисхемични медикаментозни комбинации по време на хоспитализацията (β -блокери – ББ; ББ в комбинация с блокери на калциевите канали, ККБ – ББ + ККБ; ББ и дългодействащи нитрати – ББ + нитр.; β -блокери, блокери на калциевите канали \pm нитрати – ББ + ККБ \pm нитр.).

Определена е скоростта на коронарния кръвоток с методите cTFC (corrected TIMI frame count, 100%, $n = 71$) и систолно спиране на коронарния кръвоток SARC (systolic arrest of coronary flow, $n = 58$). cTFC се дефинира като броят кадри, необходими за достигането на инжектирания в дадена коронарна артерия контраст до дистално разположен ориентир. Измерените кадри са приравнени към скорост 30 кадър/секунда (s), а втора корекция е извършена за LAD (разделяне на 1.7 заради по-голямата дължина на съда). Изцяло е използван методът на Gibson и сътр [8]. При пропагиране (прививване) на контраста ≤ 10 mm от началото до края на систолата (началото на QRS до върха на Т-вълната от ЕКГ, синхронна на контрастната инжекция) или при негативна посока на контрастното изпълване кръвотокът е приет за патологичен, с условното наименование “сistolно спиране/обръщане на контрастното пропагиране” (“systolic arrest/reversal of contrast propagation”). SARC е белег за патологичен систолен кръвоток [9].

Ехографската оценка на левокамерната функция включва определяне на левокамерните обеми и фракция на изтласкване с 2D-ехография, PW-Doppler на митралния кръвоток в диастола и тъканен доплер (tissue Doppler imaging, TDI) [10, 11].

Критерии за изключване от проучването са: предходна тромболитична терапия за остър миокарден инфаркт или перкутанна коронарна интервенция; фракция на изтласкване < 50%; умерени/тежки клапни пороци; клапен пролапс; коронарни ектазии, коронарни аневризми, миокардни мостове; използване на неселективни ББ и ББ с

вазодилатиращи свойства. Пациентите с коронарни стенози < 40% и без ЛК хипертрофия формират подгрупата на SCFP.

Статистическият анализ е проведен с програма SPSS, версия 19.0, чрез прилагане на методи за оценка на разпределението (методи на Shapiro–Wilk и Kolmogorov–Smirnov), параметрични (Student's T тест за независими извадки) и непараметрични методи (χ^2 -тест; тест на Mann–Whitney; тест на Kruskal–Wallis). За сравнение на различията между три променливи (напр. подгрупите с различна терапия или различен тип коронарна микросъдова болест) използвахме съответно методите ANOVA, метод на Kruskal–Wallis или χ^2 -тест в зависимост от вида (количествена или качествена) и разпределението на променливата. Като статистически зна-

чими са приети зависимости с ниво на значимост (α) по-малко от 0.05. Променливите са представени като средни стойности \pm стандартно отклонение или като брой (процент).

РЕЗУЛТАТИ

В табл. 1 и 2 са представени данни за придружаващи заболявания, ехокардиографски, ангиографски характеристики на пациентите и терапия.

Няма статистически значими различия в индексите за левокамерна функция между групите пациенти, използващи трите терапевтични комбинации (табл. 3). Установихме тенденция за патологично високо отношение на ранен към късен трансмитрален кръвоток (E/A) при прием на ББ+ нитр.

Таблица 1. Клинични показатели

Показател	n (%)
Възраст, години	58.6 \pm 9.5
Пол (мъже/жени)	17 (24)/54 (76)
Нормален коронарен кръвоток	26 (36)
SF _{LВН} ¹	20 (28)
SCFP ²	26 (36)
ХБЗ	59 (83)
Дислипидемия (n = 62)	40 (64)
ЗД ⁴	11 (15)
ИТМ ⁵ , kg/m ²	28.5 \pm 3.9
Затлъстяване	28 (39)
Положителна РЕП ⁶ (n = 33)	18 (54)
ЛКХ ⁷ (n = 66)	26 (39)
Без терапия	4 (5)
ББ ⁸	31 (43)
ББ + ККБ \pm нитр. ⁹	19 (26)
ББ + нитр. ¹⁰	13 (18)

Легенда: ¹SF_{LВН} – бавен коронарен кръвоток при хипертонична болест с левокамерна хипертрофия ²SCFP – феномен на бавен коронарен кръвоток; ³ХБ – хипертонична болест; ⁴ЗД – захарен диабет; ⁵ИТМ – индекс на телесна маса; ⁶РЕП – работна електрокардиографска проба; ⁷ЛКХ – левокамерна хипертрофия; ⁸ББ – β -блокери; ⁹ББ + ККБ \pm нитр. – β -блокери, блокери на калциевите канали със или без дългодействащ нитрат; ¹⁰ББ + нитр. – β -блокери и дългодействащ нитрат

Таблица 2. Инструментални показатели

Показател	n (%)
Депик. арт. ¹ mm	3.6 \pm 0.9
cTFC ² кадри	30.7 \pm 12.3
SARC ³ , n = 58	10 (17)
E ⁴ m/s	0.63 \pm 0.15
A ⁵ m/s	0.63 \pm 0.19
E/A ⁶	1.29 \pm 1.36
ДТ ⁷ ms	188.9 \pm 42.6
E' ⁸ лат. m/s	0.09 \pm 0.02
E' ⁹ септ. m/s	0.08 \pm 0.02
A' ¹⁰ лат. m/s	0.11 \pm 0.02
A' ¹¹ септ. m/s	0.09 \pm 0.02
S' ¹² лат. m/s	0.09 \pm 0.02
S' ¹³ септ. m/s	0.09 \pm 0.02
E/E' ¹⁴	8 \pm 2.5
E/E' > 14	6 (8.6)
КДО _{индекс} ¹⁵ , ml/m ²	60.3 \pm 11.7
КСС _{индекс} ¹⁶ , ml/m ²	19.8 \pm 5.6
ФИ ¹⁷ , %	69.3 \pm 5.2
Брой артерии с бавен кръвоток ¹	
1	12 (17)
2	9 (29)
3	10 (14)
Коронарни стенози 45-50%	6 (8.6)

Легенда: ¹Депик.арт. – диаметър на епикарден коронарен лумен; ²cTFC – коригиран брой на кадрите по TIMI; ³SARC – систолно спиране на коронарния кръвоток; ⁴E, ⁵A и ⁶E/A – ранна и късна скорост на трансмитралния диастолен кръвоток и тяхното отношение; ⁷ДТ – време на децелерация на ранния трансмитрален диастолен кръвоток; ⁸E'_{лат.}, ⁹E'_{септ.}, ¹⁰A'_{лат.}, ¹¹A'_{септ.}, ¹²S'_{лат.}, ¹³S'_{септ.} – ранна, късна диастолна и систолна скорост на движение на съответната свободна стена на лява камера (лат.) и септум (септ.); ¹⁴E/E' – отношение на ранната скорост на митралния диастолен кръвоток и осреднена скорост на движението на септум и свободна левокамерна стена в ранната диастола; ¹⁵КДО_{индекс}¹⁶КСС_{индекс} – краен диастолен и систолен обем на лява камера, индексирани към телесната повърхност; ¹⁷ФИ – фракция на изтласкване на лява камера

Таблица 3. Ангиографски индекси, ехографски показатели за левокамерна функция и терапия

Пациенти	ББ n (%)	ББ+ККА ± нитр., n (%)	ББ + нитр., n (%)	P
Диам. епик. корон. арт., мм	3.7 ± 0.9	3.4 ± 0.8	3.6 ± 1.0	NS
cTFC, кадри	31.4 ± 11.8	29.7 ± 12.7	33 ± 14.5	NS
SARC	5 (21.7)	2 (20)	1 (6.3)	NS
КДО _{индекс} , ml/m ²	64.5 ± 10.9	60.8 ± 10.3	62.9 ± 15.9	NS
КСО _{индекс} , ml/m ²	19.8 ± 6.6	20.2 ± 5	20.1 ± 5.4	NS
ФИ, %	70.1 ± 5.4	67.8 ± 5.6	70.3 ± 4.7	NS
E, cm/s	58.2 ± 17.6	64 ± 5.2	62.8 ± 18.2	NS
A, cm/s	66.1 ± 16.4	64.9 ± 14	56.3 ± 23.4	NS
E/A	1.15 ± 1.37	1.03 ± 0.35	2.11 ± 2.38	0.097
ДТ, ms	191 ± 50	195.5 ± 37.4	186.3 ± 33	NS
E' _{лат.} , cm/s	7.9 ± 2.1	8.6 ± 1.8	8.9 ± 4	NS
E' _{септ.} , cm/s	7.2 ± 2	7.8 ± 1.9	8.7 ± 2.9	NS
E/E'	8.3 ± 2.5	8.2 ± 2.2	7.6 ± 3.4	NS
A' _{лат.} , cm/s	11 ± 1.9	10.5 ± 2.7	10.5 ± 2.6	NS
A' _{септ.} , cm/s	10.2 ± 2.4	10.2 ± 2.3	10.7 ± 3.1	NS
S' _{лат.} , cm/s	8.7 ± 1.6	8.2 ± 2.2	8.1 ± 1.7	NS
S' _{септ.} , cm/s	8.3 ± 2.3	8.6 ± 1.8	8.2 ± 1.8	NS

Post hoc анализът показва тенденция за понижение на скорост на септума при прием на ББ спрямо ББ + нитр. ($E'_{\text{лат.}} - 7.2 \pm 2$ спрямо 8.7 ± 2.9 cm/s, $p = 0.076$) и гранично статистически значимо – по-високи средни стойности на E/A при ББ + нитр. в сравнение с ББ + ККА (2.11 ± 2.38 спрямо 1.03 ± 0.35 cm/s, $p = 0.054$).

По-ниски скорости на движение на левокамерната стена в диастола (E'_L и E'_S) и по-високо пре-

днатоварване (E/E') установихме при SCFP спрямо SF_{LVH} и пациентите с нормален коронарен кръвоток (табл. 4). Отделен анализ на различията между SCFP и SF_{LVH} показва в допълнение удължено време на децелерация на ранния трансмитрален кръвоток (ДТ) и повишена скорост на късния кръвоток (A-вълна) при SF_{LVH} (табл. 5). Коронарният кръвоток е с тенденция за по-изразено нарушение при SF_{LVH} (табл. 5).

Таблица 4. Коронарен кръвоток и левокамерна функция в подгрупите SCFP, SF_{LVH} и при пациентите с микро-васкуларна ангина и нормален кръвоток

Пациенти	SCFP n (%)	SFLVH n (%)	Нормален кръвоток n (%)	P
Диам епик. корон арт., мм	3.7 ± 0.9	3.9 ± 0.8	3.2 ± 0.7	0.043
cTFC, кадри	34.4 ± 9.8	40.1 ± 11	19.4 ± 4.2	< 0.0001
SARC	1 (4.8)	6 (26.1)	2 (18.2)	NS
КСО _{индекс} , ml/m ²	61.2 ± 10.1	63.8 ± 12.2	62.4 ± 13.2	NS
КДО _{индекс} , ml/m ²	18.9 ± 3.2	20.6 ± 7.2	20.1 ± 6.4	NS
ФИ, %	68.8 ± 5	71 ± 5.1	68.7 ± 5.7	NS
E, cm/s	60.3 ± 14.8	60.7 ± 16.6	62.8 ± 19	NS
A, cm/s	58.9 ± 17.9	70.7 ± 14.2	65 ± 17.1	NS
E/A	1.32 ± 1.44	1.17 ± 1.22	1.29 ± 1.49	NS
ДТ, msec	184.8 ± 36.2	212.1 ± 46.9	180.8 ± 44.3	NS
E' _{лат.} , cm/s	8.8 ± 2.5	7 ± 1.2	9.4 ± 3	0.007
E' _{септ.} , cm/s	8.7 ± 2.4	6.6 ± 1.4	7.9 ± 2.2	0.004
E/E'	7.3 ± 2.3	9.2 ± 3.2	8 ± 1.9	0.046
A' _{лат.} , cm/s	10.9 ± 2.5	11.1 ± 2.5	10.6 ± 2.4	NS
A' _{септ.} , cm/s	11.4 ± 2.7	10.2 ± 2.5	9.7 ± 2.5	NS
S' _{лат.} , cm/s	8.8 ± 2.5	8.5 ± 1.6	8.3 ± 1.4	NS
S' _{септ.} , cm/s	9.1 ± 1.7	8.5 ± 2.6	7.9 ± 1.4	NS

Таблица 6. Коронарен кръвоток и левокамерна функция – SCFP и SF_{L_{VH}}

Пациенти	SCFP n (%)	SFLVH n (%)	P
Диам епик. корон арт., mm	3.7 ± 0.9	3.9 ± 0.8	NS
cTFC, кадри	34.4 ± 9.8	40.1 ± 11	NS
SARC	1 (4.8)	6 (26.1)	NS
KCO _{индекс} ml/m ²	61.2 ± 10.1	63.8 ± 12.2	NS
KDO _{индекс} ml/m ²	18.9 ± 3.2	20.6 ± 7.2	NS
ФИ, %	68.8 ± 5	71 ± 5.1	NS
E, cm/s	60.3 ± 14.8	60.7 ± 16.6	NS
A, cm/s	58.9 ± 17.9	70.7 ± 14.2	0.024
E/A	1.32 ± 1.44	1.17 ± 1.22	NS
ДТ, ms	184.8 ± 36.2	212.1 ± 46.9	0.041
E' _{пат.} , cm/s	8.8 ± 2.5	7 ± 1.2	0.007
E' _{септ.} , cm/s	8.7 ± 2.4	6.6 ± 1.4	0.001
E/E'	7.3 ± 2.3	9.2 ± 3.2	0.025
A' _{пат.} , cm/s	10.9 ± 2.5	11.1 ± 2.5	NS
A' _{септ.} , cm/s	11.4 ± 2.7	10.2 ± 2.5	NS
S' _{пат.} , cm/s	8.8 ± 2.5	8.5 ± 1.6	NS
S' _{септ.} , cm/s	9.1 ± 1.7	8.5 ± 2.6	NS

Обсъждане

Нашите резултати демонстрират значимо по-ниски скорости на движение на левокамерната стена в диастола (E'_L и E'_s) и по-високо преднатоварване при SF_{L_{VH}} спрямо останалите пациенти с микроваскуларна ангина. При сравнение само на болните със SF_{L_{VH}} и SCFP се наблюдава удължено време на децелерация на ранния трансмитрален кръвоток (ДТ), повишена скорост на късния трансмитрален кръвоток (А-вълна) и тенденция за по-изразено нарушение на коронарния кръвоток при камерна хипертрофия. Установява се статистически значимо високо E/A отношение при прием на β-блокери в комбинация с нитрат.

Най-ранните промени в миокардната функция при заболявания като затлъстяване, хипертонична болест, захарен диабет, коронарна болест са резултат от миокардна неразстежимост [11, 12-14]. Това състояние е свързано с различни патологични процеси на тъканно, клетъчно и молекулно ниво (недостиг на титин в кардиомиоцитите; нарушена вътреклетъчна регулация на нивата на калций; миокардна фиброза, индуцирана при трансдиференциране на съдови ендотелни клетки във фибробласти, поради дефицит на NO, влияние на цитокини (TGF-β and TNF-α) и др. [15].

Два от разглежданите класове антиишемични медикаменти – ББ и ККБ, повлияват пряко левокамерната функция [16-20]. Механизми, водещи до подобрението ѝ, са подобрен обмен на калций в кардиомиоцитите, антихипертензивен ефект с понижение на следнатоварването, регресия на камерната хипертрофия [21, 22].

Ефекти едновременно върху миокарда, коронарната микросъдова резистентност и симптоми-те при пациенти с НКАБ се установяват само при лечение с калциеви блокери [19, 23]. Нитратите не индуцират обратно развитие на камерната хипертрофия и фиброза, и не повлияват физическия капацитет [24]. Влиянието им по отношение на коронарния кръвоток в отсъствие на обструктивна коронарна болест са вариабилни [3, 25, 26]. При пациенти без хемодинамично значима коронарна атеросклероза β-блокери, като атенолол и метопролол, приложени самостоятелно повишават малкосъдовата резистентност в резултат от небалансиран α-вазоконстрикторен ефект в артериолите [27].

От особена важност за тълкуване на получените резултати е фактът, че в изследваната от нас група има различна тежест и обхват на микросъдово и миокардно структурно увреждане – най-изразено е нарушен кръвотокът в коронарните артерии при ремоделирана от хипертонична болест лява камера (бавен кръвоток, предимно в > 2 коронарни артерии). При SCFP това нарушение е локално и по-слабо (неизразено забавяне на кръвотока; основно в територия, кръвоснабдявана от една коронарна артерия). При изследваните от нас болни със SF_{L_{VH}} има значимо забавяне на ранните диастолни скорости на миокарда (E'_L и E'_s), което насочва към по-бавна миокардна релаксация. Тенденция за удължаване на периода на ранен трансмитрален кръвоток (ДТ) и нарастване скоростта на кръвотока на левокамерно вливане в края на диастолата (А-вълна) отличават пациентите с хипертрофия спрямо SCFP. Предходни проучвания показват, че абнормните отклонения в камерния къмплайънс и повишените налягания на левокамерно пълнене

(оценявани с показателя E/E'), които се срещат в случаите на съчетана камерна и коронарна микросъдова дисфункция, не се променят значимо от терапията [28, 29]. Нашето допускане е, че именно поради степента на камерна неразстежимост и изразени нарушения в микроциркулацията (преобладаващ брой болни с бавен коронарен кръвоток) не установяваме подобрена камерна функция на фона на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При болни с микроваскуларна ангина и преобладаващо бавен коронарен кръвоток в покой, приемачи антиангинозни медикаменти се наблюдава по-бавна камерна релаксация в случаите с левокамерна хипертрофия спрямо пациентите с SCFP и тези с нормален коронарен кръвоток, като израз на по-напреднала ригидност на миокарда.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Основно ограничение на проучването е липса на достатъчно ехокардиографски данни за дефиниране честотата на диастолна функция в съответствие с актуални ръководства на Американското общество по ехокардиография и Европейската асоциация по образна диагностика [11].

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Цонев С. Кардиологичен синдром X при жени – клинична, инструментална и лабораторна характеристика. Дис. труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по специалност „Кардиология“. София, 2012, 157 стр.
2. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circ J*. 2012;76(4):818-20. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0205>.
3. Kaski, JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(4): 807-14. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00507-M](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00507-M)
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2020, 41 (3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
5. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
6. Evola S, Cuttitta F, Evola G, et al. Early detection of coronary artery flow and myocardial perfusion impairment in hypertensive patients evidenced by Myocardial Blush Grade (MBG) and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Frame Count (TFC). *Intern Med* 2012; 51: 1653-1660. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7385>
7. Li Y, Wang Y, Jia D, et al. Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels* 2016;31(3):288-97. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0606-4>
8. Gibson C, Cannon C, Daley W, et al. for the TIMI 4 Study Group. TIMI frame count - a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996, 93:879-888. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.879>
9. Димитров С. Изследване на миокардната реперфузия при болни с остър миокарден инфаркт и първична коронарна ангиопластика. Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен 'Доктор'. София, 2006 год., 180 стр.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *EhJ: Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 233-271. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(4): 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
12. Mostfa SA. Impact of obesity and surgical weight reduction on cardiac remodeling. *Indian Heart J*. 2018 Dec;70 Suppl 3:S224-S228. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.012>
13. Dini FL, Galderisi M, Nistri S, et al. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: The SPHERE study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3351-3358. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.122>
14. Raafat SS, Ramzy AA, Demian H, et al. Assessment of left ventricular systolic function by tissue Doppler imaging in controlled versus uncontrolled type 2 diabetic patients. *Egypt Heart J* 2018; 70(3): 203-211. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.06.004>
15. Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 2020;116(4):806-816. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa023>.
16. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(6): 441-446 <https://doi.org/10.1177/1753944709345926>
17. Jurkevicius R, Sakalyte G, Kavoliūnienė A. Effects of beta blockers on left ventricular diastolic function. *Acta Cardiol*. 2007;62(3):265-70. <https://doi.org/10.2143/AC.62.3.2020816>
18. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia* 1999;44(12):1065-9
19. Vogt M and Strauer BE. Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1995; 76(2): 24D-30D [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80488-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80488-3)
20. Zaliunas R, Jurkevicius R, Zabiela V, et al. Effect of amlodipine and lacidipine on left ventricular diastolic and long axis functions in arterial hypertension and stable angina pectoris. *Acta Cardiol* 2005;60(3):239-46. <https://doi.org/10.2143/AC.60.3.2004999>
21. Eisner DA, Caldwell JL, Trafford AW, et al. The control of diastolic calcium in the heart. Basic mechanisms and functional implications. *Circulation Research*. 2020;126:395–412 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315891>
22. Wong M, Germanson T, Taylor WR, et al. Felodipine improves left ventricular emptying in patients with chronic heart failure: V-HEFT III echocardiographic substudy of multicenter reproducibility

and detecting functional change. *J Cardiac Fail* 2000;6(1): 19-28 . [https://doi.org/10.1016/s1071-9164\(00\)00008-7](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(00)00008-7)

23. Li L, Gu Y, Liu T, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of Diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up. *PLoS ONE* 7(6): e38851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038851>

24. Zamani P, Akers S, Soto-Calderon H, et al. Isosorbide Dinitrate, with or without Hydralazine, does not reduce wave reflections, left ventricular hypertrophy, or myocardial fibrosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(2). pii: e004262. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004262>

25. Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012;1(5):e002485. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002485>.

26. Ozdogru I, Zencir C, Dogan A, et al. Both intracoronary diltiazem and nitroglycerin improve the TFCs in CSFP, and intracoronary diltiazem is superior to nitroglycerin in reducing TFCs in CSFP. *J Invest Med* 2013 ;61(1):45-9. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318279b7f6>.

27. Galderisi M and D'Errico A. β -Blockers and coronary flow reserve the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008; 68 (5): 579-590. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868050-00002>

28. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2019 Dec 15. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1671>. [Epub ahead of print].

29. Barron AJ, Hughes AD, Sahrp A, et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension* 2014;63(2):252-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01360>.